

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-192089

(43)Date of publication of application : 12.07.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/41

A61K 31/415

// C07D231/12

C07D231/14

C07D231/20

C07D231/38

C07D249/08

C07D249/10

C07D249/12

C07D249/14

(21)Application number : 04-359138

(71)Applicant : YAMANOUCI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.12.1992

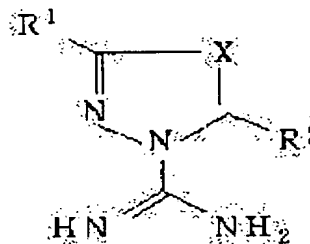
(72)Inventor : NIIGATA KUNIHIRO  
MARUYAMA TATSUYA  
KIMURA TAKENORI  
HAYASHIBE SATOSHI  
SHIKAMA HISATAKA  
TAKASU TOSHIYUKI  
HIRASAKI EIKO

### (54) INHIBITOR OF MAILARD REACTION

#### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the subject medicine, comprising a specific amidino- heterocyclic derivative as an active ingredient, having low toxicity and useful for preventing and treating various diabetic complications, atherosclerosis, senile cataract, etc., and further as a functional food, etc.

**CONSTITUTION:** The objective medicine comprises an amidino-heterocyclic derivative expressed by the formula [R<sup>1</sup> is H, lower alkyl or phenyl; R<sup>2</sup> is H, phenyl or aminosugar; X is CR<sub>3</sub>=(R<sub>3</sub> is H, lower alkyl, halogen, etc.)] or its salt as an active ingredient. 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazole or its salt is preferred as the compound expressed by the formula. The daily dose of the compound expressed by the formula for an adult is preferably 10-200mg. Furthermore, this medicine is preferably blended in an amount of 0.05-10 pts.wt. based on the whole pharmaceutical preparation when preparing the medicine as a cosmetic or a skin external preparation.



#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**\* NOTICES \***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

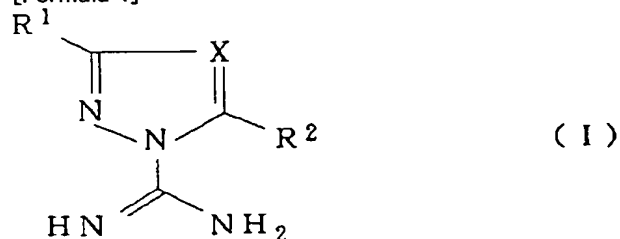
**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] A Maillard reaction inhibitor which is shown by the following general formula (I) and (\*\* 1), and contains an amidino heterocycle derivative or its salt permitted pharmaceutically as an active principle.

[Formula 1]



(The mark in a formula expresses following semantics.)

R1 : A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or phenyl group.

R2 : A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a phenyl group, the amino group, a lower alkoxy group, a carboxy group, or low-grade alkoxy carbonyl group.

X : radical shown by nitrogen atom or formula-CR3 =.

R3 : A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a phenyl group, a halogen atom, or low-grade alkanoyl radical.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the Maillard reaction inhibitor which contains an amidino heterocycle derivative or its salt permitted pharmaceutically as an active principle.

[0002] In recent years, a close-up of the denaturation of the protein by the glucose is greatly taken as one of the onset factors of diabetic complications, and it is considered to originate in the Maillard reaction produced in the living body. They are a series of reactions considered to result in a progress glycosylation end product (AGE:Advanced GlycationEnd Products) with the decomposition for a Maillard reaction to present [ the amino group of protein saccharifies nonenzymatic by the glucose (glycosylation), an AMADORI transition product is formed as an initial glycosylation product, glycosylation advances further and protein constructs a bridge and denaturalizes, and ] brown and be refractory, and difficult for it by the protease. or [ that progress of the nonenzymatic glycosylation by this reaction or especially generation of AGE protein has a hyperglycemia condition and the slow metabolic rate ] — or the protein part which is not metabolized — remarkable — denaturation, depression, and abnormalities of proteins, such as a diabetic's various protein parts, for example, hemoglobin, serum albumin, the collagen and elastin of a connective tissue, myelin, and eyeball RENZUKURISUTARIN It brings and it is thought that it is one of the causes which start the complication of diabetes mellitus, such as a retinopathy, a nephropathy, a cardio-vascular system failure, neuropathy, and a cataract. Moreover, the Maillard reaction in the living body is considered to be one of the mechanisms of aging, and it is guessed that it is what is closely connected also with the disease by aging. Therefore, it is thought very effective in diseases, such as various diabetic complication and a senile disease, to check a Maillard reaction and to control sthenia and AGE generation of nonenzymatic glycosylation, and the development research of the compound which has Maillard reaction inhibition activity conventionally is tried.

[0003] Conventionally, various things are reported as a compound which has the Maillard inhibition activity. As a compound which attracts attention in relation with this invention, the aminoguanidine, alpha-hydrazino histidine, the lysines, and such mixture given in JP,62-142114,A reported for the first time as the Maillard reaction inhibitor concerned are especially mentioned. These drugs suppose that it is what checks secondary glycosylation, as a result can control protein bridge formation and AGE generation by reacting with the carbonyl portion of the AMADORI transition product which is an initial glycosylation product, and blocking this portion.

[0004] On the other hand, the amidino heterocycle derivative which is the active principle of the drugs offered by this invention C. A., 69:59251k, J.Am.Chem.Soc., 74, and 4562 (1952), C. A., 78:29768c, C.A., 87:196219s, Helv.Chim.Acta, 58,761 (1975), J.Heterocyclic.Chem., 11,691 (1974), JP,50-151872,A, Arch.Immunol.Ther.Exp., 24,871 (1976), Heterocycles, 22, 2013 (1984), Zh.Obshch.Khim., and 57,584 (1987) — and — J.Indian.Chem.Soc. and a compound fundamental to 13,509 (1936) are indicated. The most is a well-known compound. However, it is not indicated at all that an amidino heterocycle derivative has Maillard reaction inhibition activity in these reference.

[0005]

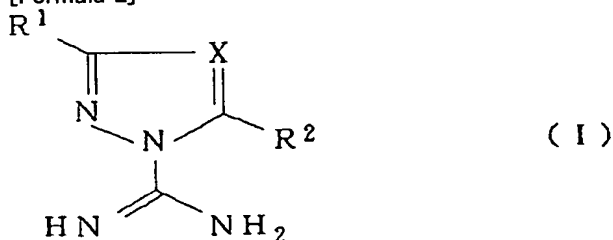
[Problem(s) to be Solved by the Invention] Under such a condition, conventionally, this invention persons do the knowledge of having the effect which was excellent in the amidino heterocycle derivative shown by the following general formula (I) which differs in structure, and (\*\* 2) as a Maillard reaction inhibitor to a thing well-known as a Maillard reaction inhibition activity compound, and came to complete this invention with it.

[0006]

[Means for Solving the Problem] Namely, this invention considers a Maillard reaction inhibitor which contains an amidino heterocycle derivative shown by the following general formula (I), or its salt permitted pharmaceutically as an active principle as the configuration, and aims at offer of this inhibitor.

[0007]

[Formula 2]



[0008] (The mark in a formula expresses following semantics.)

R1 : A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or phenyl group.

R2 : A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a phenyl group, the amino group, a lower alkoxy group, a carboxy group, or low-grade alkoxy carbonyl group.

X : radical shown by nitrogen atom or formula-CR3 =.

R3 : A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a phenyl group, a halogen atom, or low-grade alkanoyl radical.

[0009] Hereafter, it explains in full detail per this invention drugs.

(Compound) In the definition of the general formula of this description, especially the term that "low-grade" Becomes unless it refuses means the straight chain whose carbon numbers are 1 thru/or six pieces, or the chain of the letter of branching. Therefore, as a "low-grade alkyl group", a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, butyl, an isobutyl radical, sec-butyl, tert-butyl, a pentyl radical, an isopentyl radical, a neopentyl radical, a tert-pentyl radical, 1-methylbutyl radical, 2-methylbutyl radical, 1, 2-dimethyl propyl group, a hexyl group, an iso hexyl group, etc. are specifically mentioned. Moreover, as a "lower alkoxy group", a methoxy group, an ethoxy radical, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy radical, an iso butoxy radical, a sec-butoxy radical, a tert-butoxy radical, a pentyloxy (amyloxy) radical, an isopentyloxy radical, a tert-pentyloxy radical, a neopentyl oxy-radical, 2-methyl propoxy group, 1, 2-dimethyl propoxy group, 1-ethyl propoxy group, a hexyloxy radical, etc. are mentioned. As a "low-grade alkoxy carbonyl group", a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl radical, a propoxy carbonyl group, an isopropoxycarbonyl radical, a butoxycarbonyl radical, an iso butoxycarbonyl radical, a sec-butoxycarbonyl radical, a tert-butoxycarbonyl radical, a pentyl (amyl) oxy-carbonyl group, an isopentyl (amyl) oxy-carbonyl group, a hexyloxy carbonyl group, an iso hexyloxy carbonyl group, etc. are mentioned.

[0010] Moreover, as a "low-grade alkanoyl radical", a formyl group, an acetyl group, a propionyl radical, a butyryl radical, an isobutyryl radical, a valeryl radical, an iso valeryl radical, a pivaloyl radical, a hexa noil radical, etc. are mentioned. A fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, etc. are suitable for a "halogen atom."

[0011] The amidino heterocycle compound (I) of this invention forms an acid addition salt. The drugs which make an active principle the salt of a compound (I) permitted pharmaceutically are also contained in this invention, and an acid addition salt with organic acids, such as an acid addition salt with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, a propionic acid, butanoic acid, oxalic acid, a malonic acid, a succinic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a lactic acid, a malic acid, a tartaric acid, carbonic acid, glutamic acid, and an aspartic acid,

[0012] Moreover, the drugs which make an active principle the thing which may contain an asymmetric carbon atom depending on the class of substituent, and by which isolation of the optical isomer was carried out to this invention, or its mixture are also contained in a compound (I). Furthermore, isolation of the compound (I) may be carried out as matter of a hydrate, solvates, such as ethanol, or a crystal polymorphism, and invention which makes these an active principle is also included in this invention. What [ especially ] is suitable as an active principle of a Maillard reaction inhibitor among the compound (I) of this invention (1) 1-amidino - 1, 2, and 4-triazole or its salt permitted pharmaceutically, (2) 1-amidino pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, the (3) 1-amidino -3, 5-dimethyl pyrazole, or its salt permitted pharmaceutically, (4) 1-amidino-4-chloro -3, 5-dimethyl pyrazole, or its salt permitted pharmaceutically, (5) 1-amidino-4-BUROMO -3, 5-dimethyl pyrazole, or its salt permitted pharmaceutically, (6) The 1-amidino -3, a 5-dimethyl-4-phenyl pyrazole, or its salt permitted pharmaceutically, (7) A 1-amidino-5-amino pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, (8) 1-amidino-5-amino-3-methyl pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, (9) A 1-amidino-5-amino-3-phenyl pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, (10) 1-amidino-5-methoxy-3-methyl pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, (11) 1-amidino-5-ethoxy-3-methyl pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, (12) (1-amidino-3-methyl pyrazole-5-IRU) A carboxylic acid or its salt permitted pharmaceutically, (13) Ethyl (1-amidino-3-methyl pyrazole-5-IRU) Carboxylate or its salt permitted pharmaceutically, (14) 4-acetyl-1-amidino-5-methyl pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, (15) The 1-amidino -3, 5-diphenyl pyrazole, or its salt permitted pharmaceutically, (16) 1-amidino - A 3, 4, and 5-trimethyl pyrazole or its salt permitted pharmaceutically, And the (17) 1-amidino -3, a 5-dimethyl-4-ethyl pyrazole, or its salt permitted pharmaceutically is mentioned. The compound of the above (2), (3), (4), (5), (7), (8), (9), (13), and (14) is desirable, and the compound of (3) is especially desirable.

[0013] (The acquisition method) The amidino heterocycle derivative (I) of this invention and the main things of the salt are manufactured by said reference according to the method of a publication. It is possible among this invention active principle compound (I) to also apply and manufacture the compound which is not indicated concretely at said reference according to the method of a publication in said reference.

[0014]

[Effect of the Invention] the compound (I) which is the active principle of this invention, and its salt permitted pharmaceutically have Maillard reaction inhibition activity, has the effect which was excellent as an active principle of a Maillard reaction inhibitor — toxicity is also low — and is considered that cardio-vascular system failures, such as various diabetic complications, for example, a retinopathy, a nephropathy, a coronary artery nature heart disease, peripheral circulatory disturbance, and cerebrovascular disease, the diabetes-mellitus sexual nerosis, a cataract, and a Maillard reaction are involving — it is useful for prevention and/or the therapy of arteriosclerosis, the arthrosclerosis, etc. Moreover, prevention of the atherosclerosis and the senile cataract which are considered to cause by aging of protein, or cancer, and/or the usefulness as a therapy agent are also expected. Furthermore, since

it is possible to prevent protein bridge formation of a collagen, an elastin, etc., it can also consider as cosmetics or skin external preparations. It is common knowledge that the Maillard reaction relates to deterioration of the protein of not only in the living body but ingesta or a taste object and amino acid, and the drugs of this invention can be used only as functional food for said remedy and the cosmetics object further again also as a Maillard reaction inhibitor of the ingesta containing protein or amino acid, or a taste object.

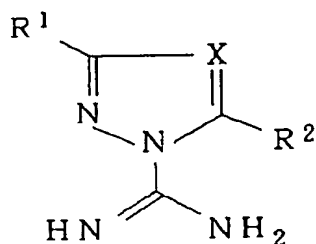
[0015] (The pharmacology effect) The Maillard reaction inhibition activity of this invention is checked by the following experiment methods.

I After having dissolved the Maillard reaction inhibition activity test experiment method lysozyme and the ribose in the 0.1M sodium phosphate buffer solution (pH7.4) containing sodium-azide 3mM so that it might become the concentration of 6mg [ ml ] /and 100mM(s), respectively, and carrying out incubation for seven days at 37-degrees C, electrophoresis was performed for the constant rate using ejection SDS-PAGE. The quantum of the amount of generation of a dimer and a trimer was carried out with the densitometer after dyeing by Coomassie Brilliant Blue R-250 0.04% after electrophoresis. It added so that it might be set to 1mM, 3mM, 10mM, or 30mM(s) before an incubation, and the compound of this invention investigated the depressor effect over the dimer and trimer generation in each concentration, and calculated IC50 value.

The Maillard reaction inhibition activity of the compound (I) of this invention obtained by the experimental result above-mentioned experiment is shown in the following table 1 with a compound table.

[0016]

[A table 1]



実験例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	R <sup>3</sup>	塩	阻害活性 (I C <sub>50</sub> , μM)
1	H	H	N	—	HCl	27.1
2	"	"	CR <sup>3</sup>	H	"	8.8
3	Me	Me	"	"	"	7.7
4	"	"	"	Cl	HNO <sub>3</sub>	10.4
5	"	"	"	Br	"	9.3
6	"	"	"	Ph	HCl	12.3
7	H	NH <sub>2</sub>	"	H	"	4.3
8	Me	"	"	"	"	4.7
9	Ph	"	"	"	"	2.4
10	Me	OMe	"	"	"	27.0
11	"	OEt	"	"	"	26.0
12	"	CO <sub>2</sub> H	"	"	"	16.1
13	"	CO <sub>2</sub> Et	"	"	"	6.6
14	H	Me	"	Ac	"	7.3
15	Ph	Ph	"	H	"	30.0
16	Me	Me	"	Me	"	27.1
17	"	"	"	Et	"	26.4

[0017] II A toxicity test this invention active principle (I) has low toxicity, and is suitable for the activity as a Maillard reaction inhibitor. For example, the abnormality opinion was accepted by neither although the compound of the examples 3 and 7 of an experiment was injected intraperitoneally to 200 mg/kg to the Wister system male rat (6 weeks old).

[0018] (Pharmaceutical preparation—ized matter) The remedy constituent which contains one sort, such as a compound shown by the general formula (I), and the salt permitted pharmaceutically, a hydrate permitted pharmaceutically, or two sorts or more as an active principle Usually, using the support and the excipient for pharmaceutical preparation which are used, and other additives, it is prepared by a tablet, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, a pill, liquids and solutions, injections, suppositories, ointment, patches, etc., and a medicine is prescribed for the patient taking-orally-wise or parenterally. although the clinical dose to the Homo sapiens of this invention compound is suitably determined in consideration of a patient's symptom, weight, age, sex, etc. which are applied — usually — an adult — per day, in taking orally, it is 10–200mg preferably, and 0.1–500mg is 1 time about this — it is — a medicine is prescribed for the patient in several steps. Since a dose is changed on condition that versatility, an amount smaller than the above-mentioned dose range may be enough as it. A tablet, powder, a granule, etc. are used as a solid-state constituent for internal use by this invention. In such a solid-state constituent, one or the active substance beyond it is mixed with at least one inactive diluent, for example, a lactose, a mannitol, grape



sugar, hydroxypropylcellulose, a microcrystal cellulose, starch, a polyvinyl pyrrolidone, and magnesium aluminometasilicate. The constituent may contain a solubilizing agent like additives other than an inactive diluent, for example, lubricant like magnesium stearate and disintegrator like a calcium carboxymethyl cellulose, a stabilizing agent like a lactose, glutamic acid, or an aspartic acid according to a conventional method. The coat of a tablet or the pill may be carried out as occasion demands with the film of stomach solubility, such as cane sugar, gelatin, hydroxypropylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, or the enteric matter.

[0019] The liquid constituent for internal use contains the inactive diluent generally used, for example, purified water, and ethanol including the opacifier permitted in drugs, a solution agent, suspension, syrups, elixirs, etc. This constituent may contain solubilization thru/or a solubilizing agent, a wetting agent, an adjuvant like suspension, a sweetening agent, a flavor agent, an aromatic, and antiseptics in addition to an inactive diluent. As injections for parenteral administration, the sterile solution agent of aqueous or nonaqueous nature, suspension, and an opacifier are included. As a water solution agent and suspension, distilled water for injections and a physiological saline are contained, for example. As the solution agent of nonaqueous solubility, and suspension, there are propylene glycol, a polyethylene glycol, vegetable oil like olive oil, alcohols like ethanol, polysorbate 80 (trade name), etc., for example. Such a constituent may also contain an additive still like an isotonicizing agent, antiseptics, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizing agent (for example, lactose), solubilization, or a solubilizing agent. These are sanitized by the combination or the exposure of filtration and a germicide which lets for example, a bacteria hold filter pass. These manufacture a sterile solid-state constituent again, and they can also use it for sterile water or the sterile solvent for injection before an activity, dissolving. In addition, when preparing the Maillard reaction inhibitor of this invention as cosmetics or skin external preparations, it blends so that 0.05-10 weight section content of the active principle (I) of this invention and its salt may be carried out to the whole pharmaceutical preparation. Cosmetics and skin external preparations can be prepared with a conventional method using a general cosmetics basis or an external use basis. Moreover, the Maillard reaction inhibitor of this invention can also be prepared as ingesta, a taste object, functional food, etc. with a conventional method.

[0020]

[Example] The example of a formula is given to below and this invention is further explained to it at details. Though natural, this invention is not limited only to the following examples.

Example of formula oral agent (film coat lock)

[0021]

[A table 2]

#### 組成

錠子		
本発明有効成分 (I)	30	mg
無水リン酸水素カルシウム	68	
結晶セルロース	20	
軽質無水ケイ酸	2	
ヒドロキシプロピルセルロース	5	
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4.2	
ステアリン酸マグネシウム	0.8	
小計	130	mg
コート		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	3.8	mg
ポリエチレングリコール 6000	0.5	
酸化チタン	2.0	
三二酸化鉄	0.1	
タルク	0.1	
小計	6.5	mg
合計	136.5	mg

[0022] this invention active principle (I), its 30mg lock this invention active principle (I) of salts permitted pharmaceutically or 150g of its salt permitted pharmaceutically, 340g of anhydrous dibasic calcium phosphate, 100g of crystalline cellulose, and 10g of light anhydrous silicic acid are taken, and it teaches fluidized-bed-granulation coating equipment (Okawara Mfg. make), and mixes to homogeneity. To this, 250g of hydroxypropylcellulose solutions is sprayed 10%, and it corns. After desiccation, carboxymethyl-cellulose calcium 21g and 4g of magnesium stearates are added to through and this, and let the screen of 20 meshes be a 130mg [ per one lock ] tablet with a rotary tableting machine (made in a field factory) using Usuki of 7mmx8.4R. They are hydroxypropyl-methylcellulose 19g and a polyethylene glycol 6000 in coating equipment (Freund Industrial make) about this tablet. 325g of coating liquid containing 2.5g, 10g [ of titanium oxide ], 0.5g [ of iron sesquioxides ], and talc 0.5g is sprayed, and let it be the film coat lock which carried out 6.5mg coat per one lock.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 6 - 1 9 2 0 8 9

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 7 月 12 日

(51) Int Cl <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/41	ADP	7431-4C		
31/415	AGZ	7431-4C		
// C07D231/12				
231/14				
231/20				

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 4 - 3 5 9 1 3 8

(22) 出願日 平成 4 年 (1992) 12 月 25 日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号

(72) 発明者 新形 邦宏

埼玉県上尾市中分 2 丁目 287

(72) 発明者 丸山 龍也

茨城県つくば市二の宮 2-5-9 ルーミ

一筑波 311 号

(72) 発明者 木村 武徳

茨城県つくば市二の宮 2-5-9 ルーミ

一筑波 307 号

(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外 1 名)

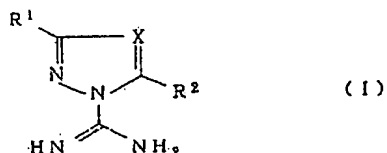
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式 (I) (化 1) で示されアミジノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

【化 1】



(式中の記号は下記の意味を表わす。

R<sup>1</sup> : 水素原子、低級アルキル基又はフェニル基。R<sup>2</sup> : 水素原子、低級アルキル基、フェニル基、アミノ基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、又は低級アルコキシカルボニル基。X : 窒素原子又は式 -CR<sup>3</sup> = で示される基。R<sup>3</sup> : 水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ハロゲン原子又は低級アルカノイル基。)

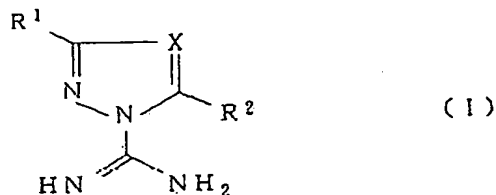
【効果】 メイラード反応を阻害する作用を有し、各種

糖尿病合併症、加齢による疾患の予防及び／又は治療に有用である。また、化粧品、皮膚外用剤、飲食物、嗜好物、機能性食品用のメイラード反応阻害剤としても有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) (化 1) で示されアミジノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

## 【化 1】



(式中の記号は下記の意味を表わす。)

R<sup>1</sup> : 水素原子、低級アルキル基又はフェニル基。

R<sup>2</sup> : 水素原子、低級アルキル基、フェニル基、アミノ基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、又は低級アルコキシカルボニル基。

X : 窒素原子又は式 - C R<sup>3</sup> = で示される基。

R<sup>3</sup> : 水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ハロゲン原子又は低級アルカノイル基。)

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アミジノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

【0002】 近年、グルコースによる蛋白の変性が、糖尿病合併症の発症要因の一つとして大きくクローズアップされてきており、生体内で生ずるメイラード反応に起因するものと考えられている。メイラード反応は、蛋白のアミノ基がグルコースで非酵素的に糖化(グリコシル化)され、初期グリコシル化生成物としてアマドリ転移生成物が形成され、さらにグリコシル化が進行し蛋白が架橋し変性して、褐色を呈し難溶でプロテアーゼによる分解が困難な、進行グリコシル化最終生成物(AGE: Advanced Glycation End Products)に至ると考えられている一連の反応である。この反応による非酵素的グリコシル化の進行あるいは AGE 蛋白の生成は、特に高血糖状態や代謝速度が遅いかあるいは代謝されない蛋白部位で著しく、糖尿病患者の種々の蛋白部位、例えばヘモグロビン、血清アルブミン、結合組織のコラーゲンやエラスチン、ミエリン、眼球レンズクリスタリンなどの蛋白の変性、機能低下や異常をもたらす、網膜症、腎症、心臓血管系障害、神経障害や白内障などの糖尿病の合併症を惹き起こす原因の一つとなっていると考えられている。また、生体内メイラード反応は、老化の機序の一つと考えられており、加齢による疾患とも密接に関連するものと推測されている。従って、メイラード反応を阻害して非酵素的グリコシル化の亢進や AGE 生成を抑制することは、糖尿病の各種合併症や老人性疾患などの疾患に極めて有効であると考えられており、従来よりメイラード

反応阻害活性を有する化合物の開発研究が試みられている。

【0003】 従来、メイラード阻害活性を有する化合物としては、種々のものが報告されている。とりわけ、本発明との関連において注目される化合物としては、当該メイラード反応阻害剤として初めて報告された特開昭 62-142114 号公報記載のアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジン、リジンやこれらの混合物が挙げられる。これらの薬剤は、初期グリコシル化産物であるアマドリ転移生成物のカルボニル部分と反応し、該部分をブロックすることにより、二次グリコシル化を阻害し、ひいては蛋白架橋、AGE 生成を抑制できるものであるとしている。

【0004】 一方、本発明によって提供される薬剤の有効成分であるアミジノヘテロ環誘導体は、C.A., 69:592 51k, J. Am. Chem. Soc., 74, 4562 (1952)、C.A., 78:297 68c, C.A., 87:196210s, Helv. Chim. Acta, 58, 761 (1975)、J. Heterocyclic Chem., 11, 691 (1974)、特開昭 50-151872 号公報、Arch. Immunol. Ther. Exp., 24, 871 (1976)、Heterocycles, 22, 2013 (1984)、Zh. Obshch. Khim., 57, 584 (1987)、及び J. Indian. Chem. Soc., 13, 509 (1936) に基本的な化合物が開示されており、そのほとんどが公知の化合物である。しかしながら、これらの文献にはアミジノヘテロ環誘導体がメイラード反応阻害活性を有することについては全く記載されていない。

## 【0005】

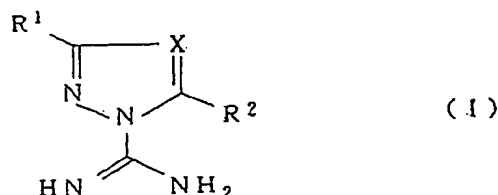
【発明が解決しようとする課題】 このような状況下、本発明者らは、従来メイラード反応阻害活性化合物として公知のものとは構造を異にする下記一般式 (I) (化 2) で示されるアミジノヘテロ環誘導体にメイラード反応阻害剤としての優れた効果を有することを知見して本発明を完成させるに至った。

## 【0006】

【課題を解決する手段】 すなわち、本発明は下記一般式 (I) で示されるアミジノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤とその構成とし、該阻害剤の提供を目的とする。

## 【0007】

## 【化 2】



【0008】 (式中の記号は下記の意味を表わす。)

R<sup>1</sup> : 水素原子、低級アルキル基又はフェニル基。

R<sup>2</sup> : 水素原子、低級アルキル基、フェニル基、アミノ

基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、又は低級アルコキシカルボニル基、

X : 窒素原子又は式  $-CR'$  = で示される基、

R' : 水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ハロゲン原子又は低級アルカノイル基、)

【0009】以下、本発明薬剤につき詳述する。

(化合物) 本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。また、「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチル(アミル)オキシカルボニル基、イソペンチル(アミル)オキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0010】また、「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが好適である。

【0011】本発明のアミジノヘテロ環化合物(I)は酸付加塩を形成する。本発明には、化合物(I)の製薬学的に許容される塩を有効成分とする薬剤も含まれ、かかる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

【0012】また、化合物(I)には、置換基の種類によっては不斉炭素原子を含む場合があり、本発明には光学異性体の単離されたものあるいはその混合物を有効成分

分とする薬剤も含まれる。さらに、化合物(I)は水和物や、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらを有効成分とする発明も含まれる。本発明の化合物(I)中、特にメイラード反応阻害剤の有効成分として好適なものは、

(1) 1-アミジノ-1, 2, 4-トリアゾール又はその製薬学的に許容される塩、(2) 1-アミジノピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(3) 1-アミジノ-3, 5-ジメチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(4) 1-アミジノ-4-クロロ-3, 5-ジメチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(5) 1-アミジノ-4-ブromo-3, 5-ジメチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(6) 1-アミジノ-3, 5-ジメチル-4-フェニルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(7) 1-アミジノ-5-アミノピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(8) 1-アミジノ-5-アミノ-3-メチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(9) 1-アミジノ-5-アミノ-3-フェニルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(10) 1-アミジノ-5-メトキシ-3-メチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(11) 1-アミジノ-5-エトキシ-3-メチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(12) (1-アミジノ-3-メチルピラゾール-5-イル)カルボン酸又はその製薬学的に許容される塩、(13) エチル (1-アミジノ-3-メチルピラゾール-5-イル)カルボキシレート又はその製薬学的に許容される塩、(14) 4-アセチル-1-アミジノ-5-メチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(15) 1-アミジノ-3, 5-ジフェニルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、(16) 1-アミジノ-3, 4, 5-トリメチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩、及び(17) 1-アミジノ-3, 5-ジメチル-4-エチルピラゾール又はその製薬学的に許容される塩などが挙げられ、中でも上記(2), (3), (4), (5), (7), (8), (9), (13)及び(14)の化合物が好ましく、とりわけ(3)の化合物が好ましい。

【0013】(入手方法) 本発明のアミジノヘテロ環誘導体(I)及びその塩の主要なものは、前記文献に記載の方法に従って製造されたものである。本発明有効成分化合物(I)中、前記文献に具体的に記載されていない化合物も前記文献に記載の方法に準じて、あるいは応用して製造することが可能である。

【0014】

【発明の効果】本発明の有効成分である化合物(I)及びその製薬学的に許容される塩は、メイラード反応阻害活性を有し、毒性も低いなどメイラード反応阻害剤の有効成分として優れた効果を有しており、種々の糖尿病合併症、例えば網膜症、腎症、冠動脈性心疾患や抹消循環

障害や脳血管障害などの心臓血管系障害、糖尿病性神経症、白内障やメイラード反応が関与していると考えられている動脈硬化、関節硬化症などの予防及び／又は治療に有用である。また、蛋白の老化によって惹起すると考えられているアテローム性動脈硬化症、老人性白内障や癌の予防及び／又は治療剤としての有用性も期待される。さらに、コラーゲンやエラスチンなどの蛋白架橋を防ぐことが可能であるから、化粧品や皮膚外用剤とすることもできる。さらにまた、メイラード反応が生体内だけでなく、飲食物や嗜好物の蛋白やアミノ酸の劣化に関連していることは周知であり、本発明の薬剤は前記医薬、化粧品目的のための機能性食品としてだけでなく、蛋白やアミノ酸を含有する飲食物や嗜好物のメイラード反応阻害剤としても利用しうる。

【0015】（薬理効果）本発明のメイラード反応阻害活性は以下の実験方法によって確認されたものである。

#### 1 メイラード反応阻害活性試験

##### 実験方法

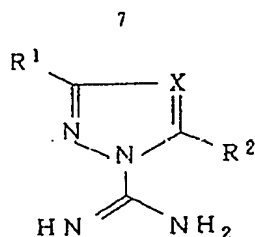
リゾチームとリボースをアジ化ナトリウム3 mMを含む0.1 Mリン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）にそれぞれ6 mg/ml及び100 mMの濃度となるように溶解し、37℃で7日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行った。電気泳動後、0.04% Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンストメーターにより二量体及び三量体の生成量を定量した。本発明の化合物はインキュベーション前に1 mM、3 mM、10 mM又は30 mMとなるように添加し、それぞれの濃度における二量体及び三量体生成に対する抑制効果を調べて、IC<sub>50</sub>値を求めた。

##### 実験結果

上記実験により得られた本発明の化合物（I）のメイラード反応阻害活性を化合物一覧表と共に下表1に示す。

【0016】

【表1】



実験例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	R <sup>3</sup>	塩	阻害活性 (IC <sub>50</sub> , μM)
1	H	H	N	-	HCl	27.1
2	"	"	CR <sup>3</sup>	H	"	8.8
3	Me	Me	"	"	"	7.7
4	"	"	"	Cl	HNO <sub>3</sub>	10.4
5	"	"	"	Br	"	9.3
6	"	"	"	Ph	HCl	12.3
7	H	NH <sub>2</sub>	"	H	"	4.3
8	Me	"	"	"	"	4.7
9	Ph	"	"	"	"	2.4
10	Me	OMe	"	"	"	27.0
11	"	OEt	"	"	"	26.0
12	"	CO <sub>2</sub> H	"	"	"	16.1
13	"	CO <sub>2</sub> Et	"	"	"	6.6
14	H	Me	"	Ac	"	7.3
15	Ph	Ph	"	H	"	30.0
16	Me	Me	"	Me	"	27.1
17	"	"	"	Et	"	26.4

#### 【0017】II 毒性試験

本発明有効成分(1)は毒性が低く、メイラード反応阻害剤としての使用に適している。例えば実験例3及び7の化合物を、ウィスター系雄性ラット(6週齢)に200mg/kgまで腹腔内投与したが、いずれも異常所見は認められなかった。

【0018】(製剤化事項)一般式(1)で示される化合物、製薬学的に許容されるその塩や製薬学的に許容される水和物などの1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、

軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で0.1~500mg、好ましくは10~200mgであり、これを1回であるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロー

ス、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0019】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 8 0

## 組成

錠子	
本発明有効成分 (I)	30 mg
無水リン酸水素カルシウム	68
結晶セルロース	20
軽質無水ケイ酸	2
ヒドロキシプロピルセルロース	5
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4.2
ステアリン酸マグネシウム	0.8
小計	130 mg
コート	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	3.8 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.5
酸化チタン	2.0
三酸化鉄	0.1
タルク	0.1
小計	6.5 mg
合計	136.5 mg

【0022】本発明有効成分 (I) 又はその製薬学的に許容される塩 30 mg 錠

本発明有効成分 (I) 又はその製薬学的に許容される塩 150 g、無水リン酸水素カルシウム 340 g、結晶セルロース 100 g 及び軽質無水ケイ酸 10 g を取り、流動造粒コーティング装置 (大川原製作所製) に仕込み、均一に混合する。これに 10% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 250 g を噴霧して造粒する。乾燥後、20 メッシュの篩を通し、これにカルボキシメチルセルロー

(商品名) 等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。なお、本発明のメイラード反応阻害剤を化粧品や皮膚外用剤として調製するときは、本発明の有効成分 (I) やその塩を製剤全体に対し 0.05 ~ 10 重量部含有するように配合する。化粧品や皮膚外用剤は一般的化粧品基剤や外用基剤を用いて常法により調製することができる。また、本発明のメイラード反応阻害剤は常法により飲食物、嗜好物、機能性食品などとして調製することもできる。

## 【0020】

【実施例】以下に、処方例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。当然ながら本発明は以下の実施例だけに限定されるものではない。

## 20 処方例

経口剤 (フィルムコート錠)

## 【0021】

## 【表 2】

スカルシウム 21 g 及びステアリン酸マグネシウム 4 g を加え、ロータリー打錠機 (畑製作所製) で 7 mm × 8 4 R の臼杵を使用して 1 錠当たり 130 mg の錠剤とする。この錠剤をコーティング装置 (フロイント産業製) 中でヒドロキシプロピルメチルセルロース 19 g、ポリエチレングリコール 6000 2.5 g、酸化チタン 10 g、三酸化鉄 0.5 g 及びタルク 0.5 g を含むコーティング液 325 g を噴霧し、1 錠当たり 6.5 mg コートしたフィルムコート錠とする。



〔手続補正書〕

〔提出日〕平成5年2月5日

〔手続補正1〕

〔補正対象書類名〕明細書

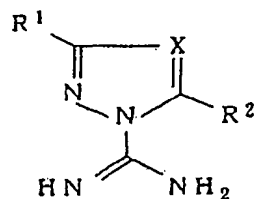
〔補正対象項目名〕0016

〔補正方法〕変更

〔補正内容〕

〔0016〕

〔表1〕



実験例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	R <sup>3</sup>	塩	阻害活性 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)
1	H	H	N	—	HCl	27.1
2	"	"	CR <sup>3</sup>	H	"	8.8
3	Me	Me	"	"	"	7.7
4	"	"	"	Cl	HNO <sub>3</sub>	10.4
5	"	"	"	Br	"	9.3
6	"	"	"	Ph	HCl	12.3
7	H	NH <sub>2</sub>	"	H	"	4.3
8	Me	"	"	"	"	4.7
9	Ph	"	"	"	"	2.4
10	Me	OMe	"	"	"	27.0
11	"	OE t	"	"	"	26.0
12	"	CO <sub>2</sub> H	"	"	"	16.1
13	"	CO <sub>2</sub> Et	"	"	"	6.6
14	H	Me	"	Ac	"	7.3
15	Ph	Ph	"	H	"	30.0
16	Me	Me	"	Me	"	27.1
17	"	"	"	Et	"	26.4

## フロントページの続き

(51) Int Cl <sup>s</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
231/38				
249/08				
249/10				
249/12				
249/14				
(72) 発明者	林 辺 敏			
	茨城県つくば市二の宮 2 - 5 - 9 ルーミ			
	ー筑波 2 1 5 号			
(72) 発明者	四 釜 久 隆			
	東京都板橋区加賀 2 - 3 - 1 加賀ガーデン			
	ンハイツ 4 2 0			
(72) 発明者	高 須 俊 行			
	茨城県つくば市二の宮 2 - 5 - 9 ルーミ			
	ー筑波 2 2 9 号			
(72) 発明者	平 崎 詠 子			
	茨城県つくば市二の宮 1 - 1 4 - 2 ボヌ			
	ールつくば 3 1 1 号			